

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020040011752 A
(43)Date of publication of application: 11.02.2004

(21)Application number: 1020020044857
(22)Date of filing: 30.07.2002

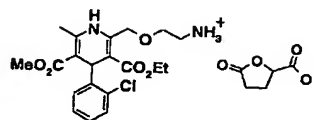
(71)Applicant: CJ CORP.
(72)Inventor: CHO, SEONG HWAN
CHUN, JUN HUI
JIN, HAE TAK
JUNG, EUN JU
JUNG, SEONG HAK
JUNG, YUN TAEK
KANG, HYEON SEOK
KIM, YEONG HUN
KIM, YUN CHEOL
LEE, GWANG HYEOK
LEE, HYEOK GU
LEE, SEONG HAK
LIM, DONG GWON
PARK, CHUNG SIL
PARK, GYEONG MI
YOEN, GYU JEONG
YOON, YONG SIK

(51)Int. Cl. C07D 211 /86

(54) ORGANIC ACID SALT OF AMLODIPINE

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided are novel organic acid salt of amlodipine having excellent physico-chemical properties, its manufacturing method and a pharmaceutical composition containing it as an active ingredient. CONSTITUTION: Tetrahydro-5-oxo-2-furancarboxylic acid salt of amlodipine is represented by the formula(2) and has excellent solubility and photostability. It is manufactured by reaction of amlodipine and tetrahydro-5-oxo-2-furancarboxylic acid. A pharmaceutical composition for the treatment of hypertension or cardiac diseases contains tetrahydro-5-oxo-2-furancarboxylic acid salt and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.



copyright KIPO 2004

- Legal Status
- Date of request for an examination (20020730)
- Notification date of refusal decision (00000000)
- Final disposal of an application (registration)
- Date of final disposal of an application (20041130)
- Patent registration number (1004623040000)
- Date of registration (20041208)
- Number of opposition against the grant of a patent ()
- Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷
C07D 211/86

(11) 공개번호 10-2004-0011752
(43) 공개일자 2004년02월11일

(21) 출원번호 10-2002-0044857
(22) 출원일자 2002년07월30일

(71) 출원인 씨제이 주식회사
서울특별시 중구 남대문로5가 500번지

(72) 발명자 조성환
경기도수원시팔달구영통동989-2현대아파트721동602호

윤용식
경기도용인시수지읍풍덕천리664풍림아파트107동805호

정윤택
서울특별시영등포구도림동한라아파트102동902호

박충실
경기도이천시마장면오천리하이츠빌라D동203호

이혁구
경기도용인시마평동라이프아파트101동902호

이광혁
경기도성남시분당구야탑동목련마을화성빌리지702동402호

정은주
충청북도진천군만승면광혜원리414목화아파트101동1102호

김영훈
서울특별시관악구신림2동현대아파트108동309호

진해탁
경기도용인시김량장동4-2현대아파트105동1406호

천준희
경기도수원시팔달구영통동황골마을149동904호

이성학
경기도용인시수지읍700-1현대아파트103동1004호

정성학
서울특별시강남구개포1동주공아파트47동402호

임동권
경기도성남시분당구구미동까치마을201동1804호

연규정
경기도용인시구성읍마북리524-8연원마을삼호벽산아파트126동801호

김윤철
서울특별시은평구불광3동368-2202호

박경미
서울특별시동작구흑석동한강현대아파트110동506호

강현석
서울특별시서초구시초1동서초현대아파트102동1307호

(74) 대리인
이영필
이태호
오국진

심사 청구 : 있음

(54) 암로디핀의 유기산염

요약

본 발명은 물리화학적 성질이 우수한 암로디핀의 신규 유기산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

색인어

암로디핀, 유기산염

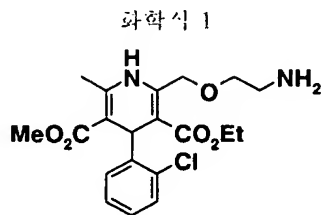
면제사

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 하기 화학식1의 암로디핀(2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-1,4-다하이드로-6-메틸-3,5-피리딘디카르복실산 3-에틸 5-메틸 에스테르)의 신규 유기산염, 그 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.



암로디핀은 칼슘통로 차단효과를 갖는 고혈압 치료제로서, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 등의 염형태로 사용될 수 있다고 개시된 바 있다 (유럽특허공개 제89,167호). 또한, 미국특허 제6,291,490호는 S-(-)-암로디핀을 개시하고 있으며, S-(-)-암로디핀이 라세믹 혼합물 형태인 암로디핀의 부작용 가능성을 피할 수 있다고 개시하고 있다.

또한, 미국특허 제4,879,303호 및 대한민국 특허공개 제1989-3375호는 암로디핀 베실레이트염을 개시한 바 있으며, 암로디핀 베실레이트염이 염산염, 아세테이트염, 메실레이트염 등에 비해 (1) 우수한 용해도, (2) 우수한 안정성, (3) 비흡습성, 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 물리화화적인 기준을 충족한다고 개시하고 있다.

그러나, 현재 상용화되고 있는 암로디핀 베실레이트는 pH 1~7.4에서의 용해도가 비교적 낮기 때문에, 생체이용율을 높이고 주사 제형으로의 사용을 위해서는 보다 우수한 용해도를 가진 대체염을 발굴할 필요가 요구되고 있었다. 또한, 암로디핀 베실레이트는 빛에 대한 안정성이 매우 취약하여 많은 분해산물이 발견된다는 문제점이 있었다.

또한, 암로디핀 베실레이트의 제조 공정에서 사용되는 벤젠술폰산은 부식성이고, 유해한 물질로서 공업적으로 사용하기에 불리한 측면이 있으며, 흡습성이 매우 높은 산이기 때문에 수송이나 운반, 사용 중에 특별한 안전관리가 중요하고, 약 90%의 산과 약 10%의 물을 포함하는 습하고 달라붙는 성상으로 사용되는 단점이 있다 (국제특허 공개 제W O1999/52873호). 또한, 이러한 문제점을 극복하기 위하여 암모늄염 형태의 벤젠술폰산을 사용할 지라도, 암로디핀 베실레이트 제조공정에서 독성 기체 암모니아의 발생을 동반하기 때문에 추가적으로 이를 흡수하고 불활성화시키는 공정이 필요하다고 기재하고 있다 (국제특허 공개 제WO1999/52873호).

반면에 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조과정에서 사용하는 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산은 백색의 고체(순도 98% 이상의 제품으로 상용화 되어 있음)로 인체독성이 거의 없는 산으로 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조공정에 사용하기에 매우 편리한 산이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에, 본 발명자들은 상기한 문제점을 해결할 수 있는 신규한 암로디핀 염을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염(tetrahydro-5-oxo-2-furancarboxylic acid salt, 이하 TOF염이라 한다.)이 우수한 물리화학적 성질(흡습성, 안정성, 용해도, 광안정성, 가공성)을 가진다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 제조 시 사용하는 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산(TOF)이 벤젠술폰산에 비하여 부식성이 없으면서도 매우 독성이 적은 산으로 공업적으로도 사용이 유용하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법을 제공하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

발명의 구성 및 작용

상기한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 제공하며, 바람직하게는 광안정한 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 제공하며, 또한, 바람직하게는 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 또는 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 형태의 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 제공하며, 더욱 바람직하게는 결정형 형태의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 제공한다.

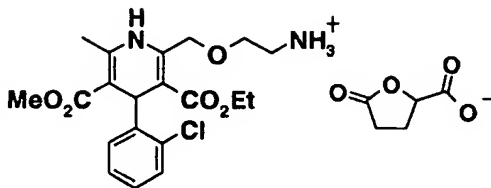
또한, 본 발명은 불활성 용매중에서 암로디핀과 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산, 바람직하게는 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 또는 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산을 반응시키는 단계를 포함하는 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 허혈성 심장질환 또는 고혈압 치료용 약제학적 조성물을 제공하며, 바람직하게는 정제 또는 캡슐제의 형태의 약제학적 조성물 및 액제 또는 주사제의 형태의 약제학적 조성물을 제공한다.

이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

본 발명은 하기 화학식2의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복 실산 염(amlodipine tetrahydro-5-o xo-furancarboxylic acid salt)에 관한 것이다.

화 학 식 2



본 발명에 따른 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 시판되고 있는 암로디핀 베실레이트에 비하여 동등 이상의 비흡습성, 제제가공성, 화학적 안정성을 보이며 특히, 증류수 및 각종 pH 조건에서 약 400배 이상의 용해도를 나타내므로, 본 발명의 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 액제, 주사제 등의 제형화에 있어서 매우 유리할 뿐 아니라 인체 투여시 인체 내에서 침전되는 것이 방지되어, 생체이용율을 증가시킬 것으로 기대된다. 또한, 빛에 대한 안정도가 기존에 공지된 다른 유기산의 경우 보다 현저히 향상된 특성을 가져, 고혈압 치료제로써의 장기 복용에 따른 보관상의 안정성을 기대할 수 있다.

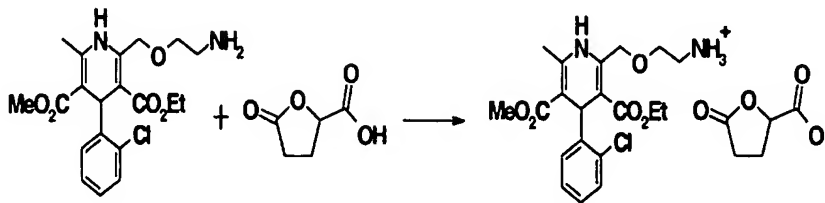
본 발명은 광안정한 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 제공하며, 본 명세서에서 '광안정한'이란 용어는 25℃에서 일광에 노출시킨 채로 4주간 보관하였을 때, 90%이상, 바람직하게는 95%이상, 더욱 바람직하게는 98%이상의 함량을 나타내는 것을 말한다.

본 발명의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염에 함유되는 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산은 라세믹 화합물 또는 광학적 순수물 질일 수 있으며, 이중 광학적 순수물질 즉 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 또는 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산의 형태가 더욱 바람직하다.

본 발명의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 결정형 또는 비결정형일 수 있으며, 결정형 형태의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염이 더욱 바람직하다.

본 발명은 상기 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법을 포함한다. 즉, 본 발명은 불활성 용매중에서 암로디핀과 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산을 반응시키는 단계를 포함하는 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법을 포함한다. 이를 반응식으로 나타내면, 다음 반응식 1과 같다.

반 응 식 1



반응물로 사용되는 상기 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산은 라세믹 화합물 또는 광학적 순수물질을 사용할 수 있으며, 이중 광학적으로 순수한 물질 즉, (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 또는 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산을 사용하는 것이 바람직하며, 조미료의 원료인 모노소듐 L-글루타메이트(MSG) 또는 L-글루타믹산으로부터 출발하여 경제적으로 합성할 수 있는 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명에 따른 제조방법에 사용되는 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산은 인체에 무독한 유기산이며, 유해성이 없고 공업적으로 취급이 용이할 뿐 아니라 경제적으로도 저렴하여 대량생산에 용이하게 사용할 수 있다.

본 발명의 제조방법에 사용가능한 불활성 용매로는 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 헥산, 이소프로필 에테르 등이 포함되며, 바람직하기로는 에틸 아세테이트이다.

상기 불활성 용매중에서 암로디핀 1당량에 대하여 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 1~2당량, 바람직하게는 1.02~1.2당량을 적가하여 반응시킬 수 있으며, -5℃~30℃, 바람직하게는 0℃~15℃의 반응온도에서 5~40시간, 바람직하게는 15~30시간 동안 반응시킬 수 있다.

상기와 같은 본 발명의 제조방법에 의하여, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 90%이상의 높은 수율로 제조할 수 있다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 허혈성 심장질환 또는 고혈압 치료용 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 조성물은 과립제, 산제, 액제, 정제, 캡셀제, 또는 건조시럽제 등의 경구용 제제 또는 주사제 등의 비경구용 제형으로 제제화할 수 있으나, 이러한 제형에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡셀제 형태이거나, 액제 또는 주사제의 형태일 수 있다.

본 발명의 조성물에서 사용되는 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 치료학적으로 유효한 양은 암로디핀으로서 1일 2~10mg의 범위일 수 있으며, 단위투여량 형태는 2.6~13.2mg의 범위로 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 함유할 수 있다.

본 발명의 조성물에서 사용되는 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체로는 통상적인 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제 등 중에서 1종 또는 2종 이상을 선택적으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물을 정제 또는 경질캡셀제 등의 고형제형으로 제조할 경우, 부형제로서 미결정 셀룰로오즈, 유당, 저치환도 히드록시셀룰로오즈 등이 사용될 수 있고, 붕해제로서 전분글리콜산 나트륨, 무수인산일수소 칼슘 등이 사용될 수 있다. 결합제로는 폴리비닐피롤리돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시프로필셀룰로오즈 등이 사용될 수 있고, 활택제로서는 스테아린산 마그네슘, 이산화규소, 탈크 등으로부터 선택하여 사용할 수 있다.

또한, 무수 이염기성 인산칼슘과 같은 정제에 광택을 제공하는 첨가제를 사용할 수 있으며, 수불용성 물질로 피복시킴으로서 공기 중의 수분이 정제내로 침투하는 것을 방지할 수 있다. 이때 피막기제는 분자구조가 치밀해야 하고, 수용액에 쉽게 용해되지 않는 것이 바람직하다. 이러한 피막기제로서 메타크릴산 코폴리머, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈프탈레이트, 셀룰로오즈아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈아세테이트석시네이트, 폴리비닐알코올 등의 고분자물질을 사용할 수 있다. 이들 고분자 물질은 단독, 또는 혼합하여 피복에 사용할 수 있다. 또한, 상기 피막은 당업계에서 통상적으로 피막기제에 첨가할 수 있는 첨가제, 예를 들면 가소제, 방부제, 착색제, 차광제등을 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 멸균 수용액 등의 액제 및 주사제의 형태일 수 있으며, 필요시 10~40%의 프로필렌 글리콜, 및 용혈현상을 방지하는데 충분한 양(예 : 약 1%)의 염화나트륨을 함유할 수 있다.

이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예

먼저 본 발명의 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법을 통하여, 제조된 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 여러 물성을 시험하였다. 먼저, 제형성을 알아보기 위하여, 정제, 캡셀제 및 및 수용액제를 제조하였다. 또한, 흡습성, 용해도, 안정성, 및 광안정성 등의 물성을 암로디핀 베실레이트와 비교하였다.

아래 참고 실시예는 당업자들이 개발한 암로디핀의 염과 물성을 비교하여 위하여 출발물질과 암로디핀의 공지의 염을 제조한 방법이다.

참고 실시예 1. 암로디핀 베실레이트의 제조방법

대한민국 특허공보 제87-809호에서 개시한 방법에 따라 암로디핀을 제조하였다. 또한, 대한민국 특허공보 제95-7228호에서 개시한 방법에 따라 암로디핀 베실레이트를 제조하였다.

참고 실시예 2. 암로디핀 파라-톨루엔설풀포네이트의 제조방법

파라-톨루엔설풀산 20g을 메탄올 100ml에 녹였다. 참고 실시예1에서 제조한 암로디핀 40g을 메탄올 500ml에 녹여서 적가한 후, 3시간 동안 23℃에서 교반하였다.

생성된 고체를 여과하여 메탄올과 노말-헥산 각각 100ml로 세척한 후 진공건조하였다.

참고 실시예 3. 암로디핀 염산염의 제조방법

진한 염산 12ml를 메탄올 100ml에 용해시켰다. 참고 실시예1에서 제조한 암로디핀 54g을 메탄올 500ml에 녹여서 적가한 후, 3시간 동안 23℃에서 교반하였다.

생성된 고체를 여과하여 메탄올과 노말-헥산 각각 100ml로 세척한 후 진공건조하였다.

실시예1 : 암로디핀 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 염의 제조방법

암로디핀(10g, 0.025몰)을 에틸 아세테이트 200ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 3℃로 조절한 후, 대한민국 특허공보 제0159540의 방법으로 제조한 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 (3.69g, 0.028몰)을 가하여 맑은 용액이 됨을 확인하였다. 반응 용액을 3℃에서 20시간 교반하여 침전을 생성시켰다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 50ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 12.4g (수율: 92.0%)을 수득하였다.

얻어진 암로디핀 (S)-(+)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

표1.

원소분석(C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₉ Cl)	단위(%)
실측치	C : 55.0 H : 5.9 N : 5.1
이론치	C : 55.7 H : 5.8 N : 5.2

융점 : 133℃

실시예2 : 암로디핀 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법

(R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산을 사용하여 실시예1과 동일하게 실시하여 암로디핀 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 12.0g (수율: 89.0%)을 수득하였다.

얻어진 암로디핀 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

표2.

원소분석(C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₉ Cl)	단위(%)
실측치	C : 55.2 H : 5.9 N : 5.1
이론치	C : 55.7 H : 5.8 N : 5.2

융점 : 133℃

실시예3 : 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산(라세믹 체)염의 제조방법

테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산(라세믹 화합물)을 사용하여 실시예1과 동일하게 실시하여, 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 12.2g(수율: 90.5%)을 수득하였다.

표3.

원소분석(C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₉ Cl)	단위(%)
실측치	C :55.3 H : 5.9 N: 5.1
이론치	C :55.7 H : 5.8 N: 5.2

융점 : 133℃

실시예4 : 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 정제의 제조

다음 표4에 나타낸 성분을 혼합하여, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 정제를 제조하였다.

표4.

성분	함량(1정 중)
암로디핀 TOF염	암로디핀으로서 5.0 mg 해당량
저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈	65 mg
미결정 셀룰로오즈	120 mg
전분글리콜산 나트륨	4 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 로울러 압축기(조운기계 제품)를 사용하여 압축 조립한 후 생성된 조립물을 타정기(ERW EKA 제품)를 사용하여 타정하였다.

실시예5 : 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 정제의 제조

다음 표5에 나타낸 성분을 혼합하여, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 정제를 제조하였다.

표3.

성분	함량(1정 중)
암로디핀 TOF염	암로디핀으로서 5.0mg 해당량
유당	180mg
크로스포비돈	6mg
폴리비닐피롤리돈 K90	6mg
전분글리콜산 나트륨	4mg
스테아린산 마그네슘	2mg

유당, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈 K90을 사용하여, 유동층 조립법(SPIR A FLOW제 사용)에 의하여 타정용 혼합과립을 제조한 후, 나머지 성분을 혼합하고 타정기(ERWEKA제)를 사용하여 타정하였다.

실시예6 : 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표6에 나타난 성분을 혼합하여, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

표6.

성분	함량(1 캡셀중)
암로디핀 TOF염	암로디핀으로서 5.0mg 해당량
저치환도 히드록시프로필셀룰로오즈	65mg
미결정 셀룰로오즈	120mg
전분글리콜산 나트륨	4mg
스테아린산 마그네슘	2mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 로올러 압축기(조운기계 제품)를 사용하여 압축 조립한 후 생성된 조립물을 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예7 : 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표7에 나타난 성분을 혼합하여, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

표7.

성분	함량(1 캡셀중)
암로디핀 TOF염	암로디핀으로서 5.0mg 해당량
유당	180mg
크로스포비돈	6mg
폴리비닐피롤리돈 K90	6mg
전분글리콜산 나트륨	4mg
스테아린산 마그네슘	2mg

유당, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈 K90을 사용하여, 유동층 조립법(SPIR A FLOW제 사용)에 의하여 혼합과립을 제조한 후, 나머지 성분을 혼합하고 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예8: 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 용해도 시험

실시예3에서 제조한 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 및 참고 실시예1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 37℃에서 다양한 용매조건하에서의 용해도를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표8에 나타내었다. 표8에서 용해도는 암로디핀으로 환산한 용해도(mg/ml)이다.

표8.

용매	사용 염		비고
	TOF 염 (mg/ml)	베실레이트 (mg/ml)	
증류수	420	2.60	
pH 2	400 이상	3.25	이온강도 0.2 버퍼 37°C 에서 용해
pH 4	400 이상	3.15	
pH 6	400 이상	3.19	
pH 7	400 이상	1.59	
pH 8	400 이상	1.39	

상기 표8에 나타난 바와 같이, 증류수와 다양한 pH의 완충용액에서 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 용해도가 암로디핀 베실레이트의 용해도와 비교하여 약 400배 정도로 현저히 높다는 것을 알 수 있었다. 따라서, 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 베실레이트염에 비하여 용해도 측면에서 우수한 특성을 가지고 있음을 알 수 있다.

실시예9: 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 안정성 시험

1. 고체 상태에서의 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 화학적 안정성

실시예3에서 제조한 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 및 참고 실시예1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 가지고, 60°C에서 가속시험을 실시하였으며, 그 결과를 표9에 요약하였다.

표9.

보관기간 염	초기	1주	2주	4주
TOF 염	99.7%	99.7%	99.5%	99.1%
베실레이트	99.6%	99.6%	99.4%	99.2%

(* HPLC 함량 %)

HPLC 분석 조건은 다음과 같았다.:

검출기: 자외선 흡광도(측정파장 237nm)

칼럼: 옥타데실 실리카겔 C18 (4.6mm x 150mm, 5 μ m)

이동상: 이수소화인산칼륨 모노베이직(0.03M) : 메탄올 = 4 : 6 (부피)

유속: 1.5 ml/min

표9에 나타난 바와 같이, 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 암로디핀 베실레이트와 함께 60°C에서의 가속시험에서 함량 변화가 거의 없었다. 따라서, 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 베실레이트염과 함께 온도에 의한 화학적 안정성이 우수함을 알 수 있었다.

2. 수용액 상태에서의 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 화학적 안정성

용액 상태의 안정성을 알아보기 위하여, 실시예3에서 제조한 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 및 참고 실시예1에서 제조한 암로디핀 베실레이트를 증류수에 녹인 후, 25°C에서 차광하여 4주 동안 보관하여 함량

의 변화를 관찰하였다. 함량 변화의 관찰은 상기 고체 상태에서의 안정성 시험에 사용한 조건으로 HPLC를 이용하였다.

차광 수용액에서의 안정성 시험 결과, 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염 및 암로디핀 베실레이트 모두 분해산물이 없었으며, 함량의 변화도 관찰할 수 없었다.

실시예10: 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 광안정성 시험

본 실시예에서는 광안정성 시험을 위하여, 실시예3에서 제조한 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염과 참고 실시예1 내지 3에서 제조한 암로디핀 베실레이트 및 다른 알려진 대체염들을 25℃에서, 일광에 노출시킨 채로 4주간 보관하였다. 그 결과를 하기 표10에 나타내었다.

표10.

	초기	25℃, 일광, 4주 보관
	함량(HPLC)	함량(HPLC)
TOF염	99.5%	98.0%
베실레이트	99.2%	82.5%
토실레이트	99.2%	72.0%
염산염	99.0%	60.5%

상기 표10에 나타난 바와 같이, 암로디핀 베실레이트는 일광에 노출된 표면이 초기 백색에서 황색으로 변하였다. 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 일광에 노출되었음에도 백색의 초기시료에서 변동이 없었다. 광안정성 측정을 위해 함량(HPLC)변화를 측정하였으며, HPLC 분석조건은 화학적 안정성 관찰 조건과 동일하였다. 고혈압 치료제는 장기 복용하는 제품이므로 광안정성이 매우 중요하며, 암로디핀 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 암로디핀 베실레이트보다 광안정성이 우수함을 알 수 있었다.

발명의 효과

본 발명의 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염은 우수한 물리화학적 성질(흡습성, 안정성, 용해도, 가공성)을 가지며, 특히 용해도 및 광안정성이 우수하여, 환자 체내에서의 이동이 수월하고, 장기간 보관이 우수하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산은 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 또는 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산임을 특징으로 하는 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염.

청구항 3.

불활성 용매중에서 암로디핀과 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산을 반응시키는 단계를 포함하는 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산은 (S)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산 또는 (R)-테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산임을 특징으로 하는 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-퓨란카르복실산염의 제조방법

청구항 5.

치료학적으로 유효한 양의 제1항 또는 제2항에 따른 암로디핀의 테트라하이드로-5-옥소-2-푸란카르복실산염 및 약제학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체를 포함하는 허혈성 심장질환 또는 고혈압 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 정제 또는 캡셀제의 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7.

제5항에 있어서, 액제 또는 주사제의 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.